

19 ES	11 21	NUMERO 452.786	10 A3
	22	FECHA DE PRESENTACION 27.10.76	



ESPAÑA

452.786

PATENTE DE INTRODUCCION

452.786

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL AG1K
------------------------	--

54 TITULO DE LA INVENCIÓN UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE PREPARADOS DE INSULINA CON EFECTO PROLONGADO.
55 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION

71 SOLICITANTE (S) LABORATORIOS LEO, S.A.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Avda. Pio XII, 99 - MADRID.-

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU
--

1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-
dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por
5 objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am-
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-
10 tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimien-
tos de tipo científico (Artº. 47).

15 El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio
legal de que también serán patentables los instrumentos, ob-
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante-
riormente conocido.

20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar-
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-
ria, constituye una novedad industrial, con características
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de
30 18 de Noviembre de 1.935).

1 Se sabe como cristalizar la insulina de un medio acuoso que contiene un metal promotor de la cristalización, preferiblemente cinc, ajustando el pH del medio acuoso a un valor próximo al punto isoeléctrico de la insulina. Para fijar
5 el valor del pH durante la cristalización, se utiliza una sustancia reguladora, habitualmente un tampón de fosfato o citrato. Algunas veces también se añaden disolventes capaces de evitar la precipitación de la insulina amorfa. Como ejemplos podemos mencionar la acetona y los alcoholes propílico,
10 butílico y amílico.

Habitualmente los cristales de insulina producidos de esta forma aparecen como cuerpos cristalinos redondeados en forma de "estrellas", rombohedros deformados, rombohedros gemelos, limones, etc.

15 También se sabe que la insulina puede cristalizar en forma de rombohedros de bordes definidos, limitados por caras cristalinas planas, cuando se permite que la cristalización tenga lugar en presencia de halógenos en forma ionógena a una concentración superior a 0,2 moles por litro, lo que
20 constituye el objeto de la patente danesa nº 78.069.

Además, se sabe que mediante suspensiones acuosas de cristales de insulina puede obtenerse una actividad insulínica prolongada de gran valor clínico cuando se adopta la precaución de que la suspensión presente un contenido de iones de metales promotores de la cristalización, preferiblemente cinc, tal que los cristales de insulina a reacción neutra del medio suspensor presenten un contenido de metales promotores de la cristalización de por lo menos 0,25 y preferiblemente por lo menos 0,35 miliequivalentes por gramo de
25 cristales. Este contenido mínimo en metal en los cristales
30

1 de insulina ha sido considerado hasta ahora como condición
necesaria para obtener la deseada actividad insulínica pro-
longada.

5 Ahora se ha encontrado sorprendentemente que es posi-
ble obtener un efecto insulínico prolongado y clínicamente
útil de las suspensiones acuosas de cristales de insulina
sin que sea necesario que los cristales de insulina suspendi-
dos presenten el contenido mínimo antes mencionado en metal
a reacción neutra del medio suspensor, cuando se utilizan
10 cristales de insulina procedentes de glándulas del páncreas
bovino y en forma de rombohedros de bordes definidos con
caras cristalinas planas.

15 También se ha encontrado que el efecto prolongado de
las suspensiones de cristales de insulina procedentes de
glándulas de páncreas bovino es mejorado cuando las suspen-
siones tienen un pH inferior a 7 y son conservadas a una
temperatura superior a la ambiente, mientras que el efecto
prolongado permanece inalterado cuando se conservan a tem-
peraturas superiores a la ambiente si las suspensiones tie-
nen un pH alrededor de 7 (6,5-7,5), un hecho que no es váli-
do para las suspensiones correspondientes de cristales de
20 insulina procedentes de las glándulas pancreáticas del cer-
do.

25 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de preparados de insulina de acción prolongada,
en cuyo procedimiento se suspenden los cristales de insuli-
na en forma de rombohedros de bordes definidos limitados por
caras cristalinas planas en un medio acuoso inyectable que,
si se desea, contiene metales que provocan la cristalización
30 de la insulina o sustancias, v.g. sustancias tampones, cuyos

1 aniones se combinan con los metales que provocan la cristali-
zación a reacción neutra o que, si se desea, contienen los
citados metales así como las citadas sustancias, y las ca-
racterísticas del procedimiento de la invención consisten en
5 que se utilizan cristales de insulina procedentes de glándu-
las pancreáticas bovinas, se ajusta la suspensión a un pH
de 6,5 a 7,5 y se añade una proporción de iones de uno o más
metales promotores de la cristalización tal que los crista-
les de insulina suspendidos a pH 7,0 contienen como máximo
10 0,25 miliequivalentes de metal promotor de la cristalización
por gramo de cristales.

Mediante el procedimiento de esta invención, es posi-
ble obtener suspensiones de cristales de insulina que pre-
sentan un efecto prolongado clínicamente útil sin que sea
15 necesario que los cristales de insulina suspendidos, a reac-
ción neutra del medio suspensor, presenten un contenido de
metal promotor de la cristalización superior a 0,25 mili-
equivalentes por gramo de cristales y que conserva el efecto
terapéutico inalterado incluso cuando se mantiene a tempera-
20 turas superiores a la ambiente.

El hecho de que las suspensiones preparadas, incluso
con el contenido en metal relativamente bajo en los crista-
les de insulina suspendidos, presenten un efecto prolongado
útil es debido probablemente al sorprendente descubrimiento
25 de que los cristales de insulina que proceden de las glándu-
las pancreáticas bovinas y tienen la forma de rombohedros de
bordes definidos limitados por caras cristalinas planas son
mucho menos solubles en agua a pH 7 que los correspondientes
cristales de insulina procedentes de las glándulas pancreá-
30 ticas porcinas.

1 Mediante el procedimiento de esta invención ha sido
también posible formar preparados de insulina que, aparte
de su efecto prolongado, también presentan un efecto ini-
cial conveniente. De acuerdo con la invención, esto puede
5 conseguirse agregando más cristales de insulina procedentes
de glándulas pancreáticas porcinas.

La preparación de las suspensiones cristalinas tiene
lugar en condiciones asépticas. El medio suspensor debe ha-
cerse isotónico, por ejemplo mediante cloruro sódico y puede
10 agregarse un agente preservativo, por ejemplo p-oxibenzoato
de metilo y, si se desea, una sustancia tampón, v.g. un ace-
tato, fosfato o citrato. Los cristales empleados se producen
preferiblemente utilizando cinc como metal promotor de la
cristalización. Sin embargo, junto con el cinc o en lugar
15 del mismo, también es posible utilizar otros metales promo-
tores de la cristalización como níquel, cadmio, cobalto y
cobre.

EJEMPLO 1

20 Se produce una mezcla acuosa inyectable estéril, que
contiene 1,7 % de insulina de páncreas de buey, 0,013 % de
cinc en forma de cloruro de cinc, acetato sódico 0,1 M y
7 % de cloruro sódico junto con ácido clorhídrico estéril
en cantidad suficiente para que el pH de la mezcla sea de
5,5, con lo que tiene lugar la cristalización de la insuli-
25 na. Los cristales así producidos tienen forma de rombohedros
de bordes definidos con caras cristalinas planas y contienen
alrededor de 0,7 % de cinc que corresponde a unos 0,21 mili-
equivalentes de cinc por gramo y su actividad biológica es
alrededor de 23 unidades internacionales por miligramo.

30 Una parte de la suspensión de cristales de insulina

1 así producida se diluye con 9 partes de agua estéril conte-
niendo 0,11 % de p-oxibenzoato de metilo, después de lo cual
el pH de la suspensión se lleva a 7,0 por adición de hidró-
xido sódico 1 N, que no ejerce ninguna influencia observable
5 sobre el contenido en cinc de los cristales de insulina sus-
pendidos.

EJEMPLO 2

10 Los cristales de insulina producidos de acuerdo con
el Ejemplo 1 se separan por succión del medio de cristaliza-
ción y se secan; después se suspenden 174 mg de estos cris-
tales en 100 ml de agua salina estéril conteniendo 0,7 % de
cloruro sódico y la suspensión de cristales se ajusta a pH 7
con una pequeña cantidad de hidróxido sódico. Los cristales
permanecen sin disolver.

15

EJEMPLO 3

20 Se forma una mezcla acuosa inyectable estéril que con-
tiene 1,7 % de insulina de páncreas de buey, 0,13 % de cinc
en forma de cloruro de cinc, citrato sódico 0,05 M y 7 % de
cloruro sódico y a partir de esta mezcla se hace cristalizar
la insulina por adición de ácido clorhídrico estéril en can-
tidad suficiente para que el pH de la mezcla sea 6. Los cris-
tales producidos tienen forma de rombohedros de bordes defi-
nidos con caras cristalinas planas y contienen alrededor de
0,7 % de cinc, correspondiente a unos 0,21 miliequivalentes
25 de cinc por gramo.

25

30 La suspensión de cristales de insulina así producida
se diluye con agua estéril conteniendo 0,11 % de p-oxibenzoa-
to de metilo, de forma que la suspensión final de cristales
contenga 40 unidades internacionales de insulina por mili-
litro después de haber ajustado la suspensión a pH 7 por

30

1 paran los cristales por succión y se secan y a continuación
se suspenden 174 mg de los mismos en 100 ml de agua estéril
conteniendo 0,7 % de cloruro sódico, fosfato sódico 0,01 M
y 0,1 % de p-oxibenzoato de metilo. Debido a la presencia
8 del tampón de fosfato, el contenido en cinc de los cristales
disminuye por debajo de 0,8 % sin que los cristales pasen
a solución. La suspensión final presenta un efecto prolonga-
do correspondiente al obtenido con la suspensión producida
de acuerdo con el Ejemplo 1.

10 En resumen, la Patente de Introducción que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la producción de preparados
de insulina con efecto prolongado, que consiste en suspender
cristales de insulina en forma de rombohedros de bordes de-
finidos limitados por caras cristalinas planas en un medio
acuoso inyectable que, si se desea, contiene metales que pro-
vocan la cristalización de la insulina o sustancias, por
ejemplo sustancias tampón, cuyos aniones se combinan con los
20 metales promotores de la cristalización a reacción neutra o
que, si se desea, contienen dichos metales así como dichas
sustancias, cuyo procedimiento se caracteriza por utilizar
cristales de insulina procedentes de glándulas pancreáticas
bovinas, ajustar la suspensión a un pH de 6,5 a 7,5 y agre-
25 gar iones de uno o más metales promotores de la cristaliza-
ción en una proporción tal que los cristales de insulina sus-
pendidos a pH 7,0 contienen como máximo 0,25 miliequivalen-
tes de metal promotor de la cristalización por gramo de cris-
tales.

30

1

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque además se agregan cristales de insulina procedentes de glándulas pancreáticas de cerdo.

5

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE PREPARADOS DE INSULINA CON EFECTO PROLONGADO.

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de diez páginas mecanografiadas.

Madrid, 27 Octubre 1.976
BERNARDO UNGRIA
P.P.



15

20

25

30